

Virustatika

Bönisch

Typische Virus-Erkrankungen (in vielen Fällen Impfungen möglich):

AIDS: HIV

Hepatitis A, B, C

Windpocken = Varizellen: Varizella zoster Viren

Gürtelrose = Herpes zoster: Varizella zoster Viren (Zweitinfekt. im Alter)

Masern (*englisch = measles*): Masern-Virus

Mumps = Parotitis epidemica: Mumps-Virus (ein RNA-Virus)

Röteln = Rubella (Risiko im 1. Trimenon: embryopath. Fehlbildungen)

Kinderlähmung = Poliomyelitis

Tollwut = Rabies

FSME (*englisch = tick-borne encephalitis*): Frühsommer-Meningo-Enzephalitis

Gelbfieber (*englisch = yellow fever*) = Ochropyra

Pocken = Variola

Rotaviren, Noraviren

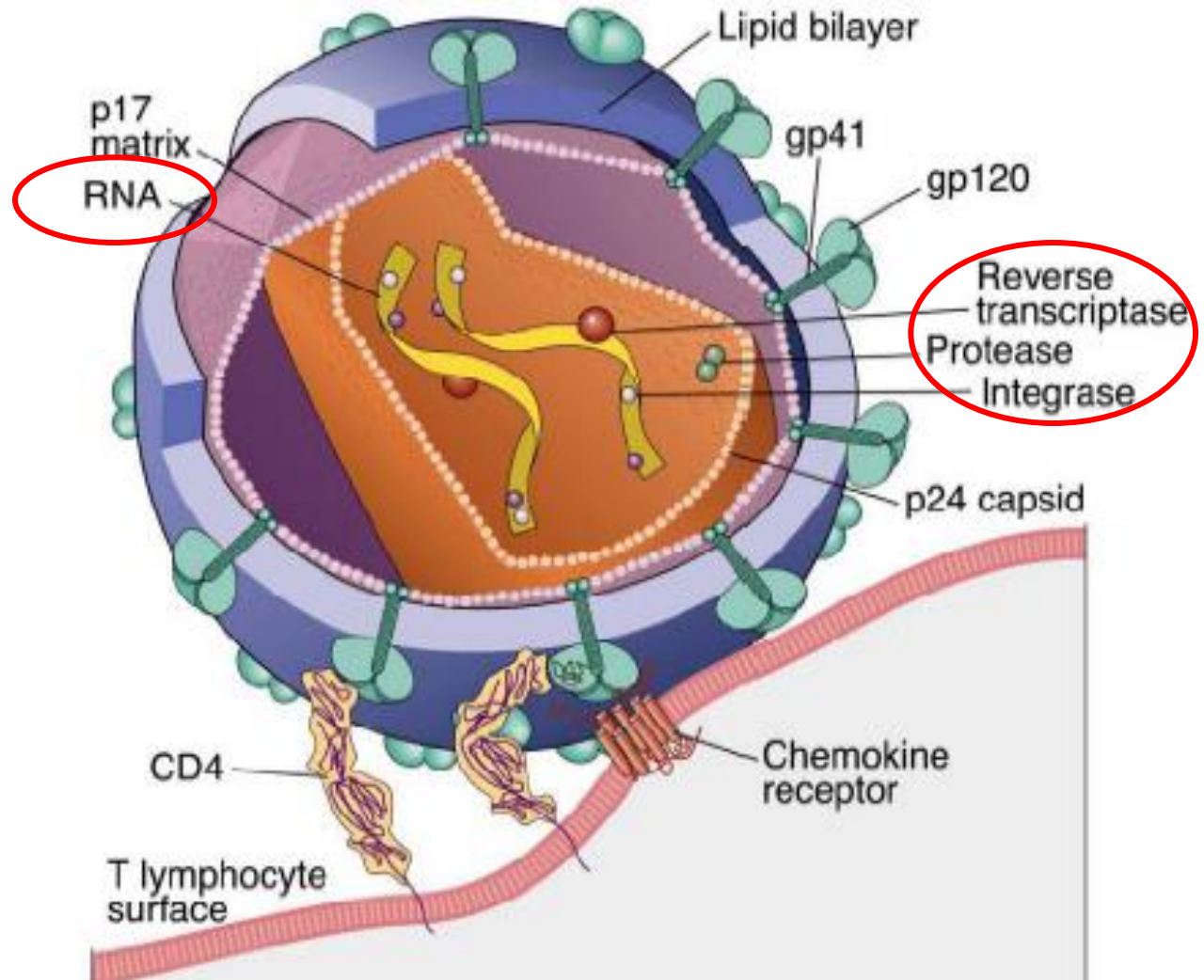
SARS = Schweres Akutes Atemwegssyndrom: SARS-assoziiertes Coronavirus

Grippe = Influenza, Vogelgrippe: Aviäre Influenza

HIV

Familie: **humane Retroviren**

Subfamilie/Gruppe: **Lentiviren**



2016 (in Deutschland [nach Robert-Koch-Inst.]): 83.400 HIV-Infizierte, darunter 15.100 Frauen; mehr als 70% der Neuinfektionen bei Männern, die Sex mit Männern hatten.

Zeitlicher Verlauf einer HIV-Infektion

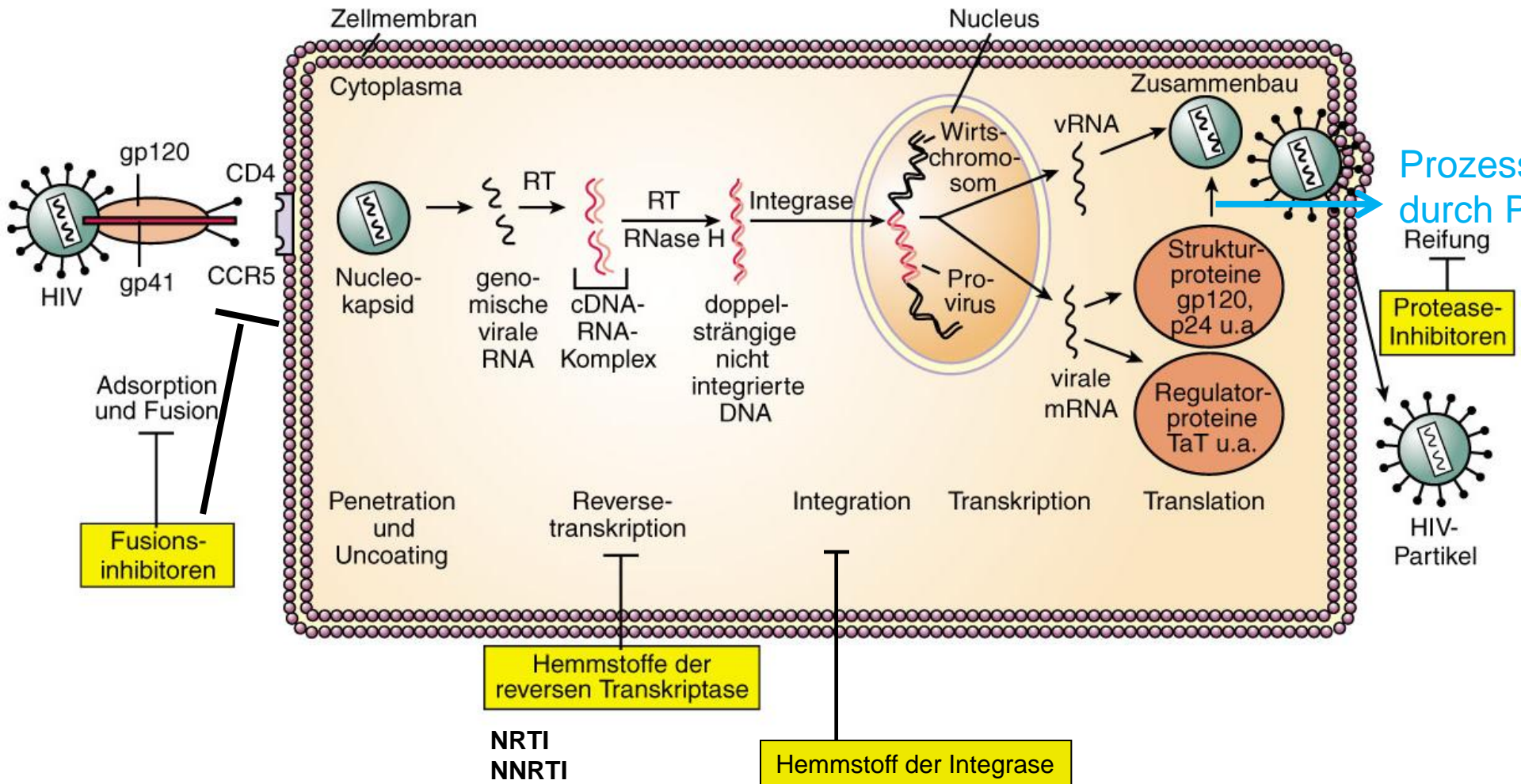
Akute HIV-Erkrankung

- bei 50-70%, 3-6 Wochen nach Primärinfektion
- Symptomatik ähnlich wie bei infektiöser Mononukleose (=Pfeifersches Drüsenfieber): Fieber, Lymphknotenschwellung, Kopfschmerzen, Gelenksschmerzen
- Neurologische Symptome: Gesichtslähmungen, kognitive Störungen, Psychosen

Dynamik der HIV-Infektion

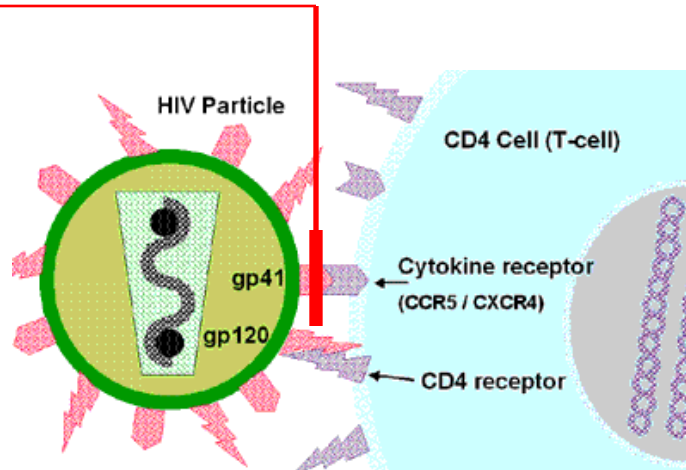
- Virusreplikation während des gesamten Verlaufs der HIV-Infektion
- HIV-Produktion: 10^{10} bis 10^{11} Viruspartikel pro Tag

Pharmakologische Angriffspunkte für die HIV-Therapie



Enfuvirtid (Fuzeon^R) Entry- bzw. Fusions-Inhibitor

Bindung an das virale GP41



Peptid aus 36 AS;
s.c. Applikation; teuer!
Ab 16J, 2x 90 mg;
Einsatz meist erst nach
Versagen eines
Integrasehemmers

HI-Virus bindet über sein gp120 an den CD4-Rezeptor und an einen Cytokin-Co-Rezeptor (CCR5/CXCR4). Hierdurch Freilegung von gp41 → und Fusion.
Enfuvirtid bindet gp41 und hemmt dadurch eine Konformationsänderung und eine damit einhergehende Fusion; eine Infektion bleibt hierdurch aus.

Ph.-Kinetik: subkutane Injektion, gute Resorption; HWZ ca. 4 h
NW: Wenig: Reaktionen an Injektionsstelle, Kopfschmerz/Übelkeit

Neu:CCR5-(Corezeptor)-Antagonist: Maraviroc (Celsentri®) Tabl.150/300 mg
Blockiert CCR5-Corezeptor;erschwert Bindung von HIV an die CD4-Zelle.

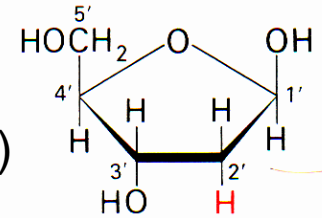
Nur wirksam bei CCR5-tropen Viren (Virustyp muss zuvor bestimmt werden!)

Dosierung: 2 x 150 – 600 mg/d

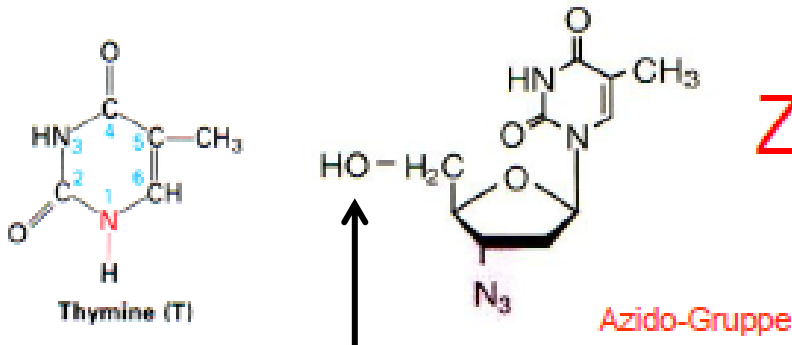
Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Base (A,G,T,C) + Zucker = Nukleosid
Nukleosid + Phosphat = Nukleotid
(z.B. Adenosinmonophosphat = AMP)

Basen: A=Adenin, G=Guanin,
C=Cytosin, T=Thymin(U=Uracil)



β -D-2-Desoxyribose
= Pentose



Zidovudin (AZT)
(Retrovir®)

Phosphorylierung der OH-Gruppe: Hemmung der reversen Transkriptase

Anwendung: per os (BV ca. 70%) meist in Kombination mit anderen HIV-Mitteln
NW: Kopfschmerzen, Erbrechen, Schlafstörungen, Anämie, Neutropenie, Muskelatrophie
Problem: bei Monotherapie schnelle Resistenzentwicklung

Weitere NRTIs:

Didanosin
(Videx®)

Stavudin
(Zerit®)

Lamivudin
(Zeffix®)

Abacavir
(Ziagen®)

NNRTI, Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Nevirapin (VIRAMUNE), **Efavirenz** (Sustiva)

Wirkmechanismus: Bindung an die RT an die Substratbindungsstelle (allosterische Hemmung)

Probleme:

schnelle Resistenzentwicklung (wichtigstes Problem!)

nur wirksam gegen HIV-1

Kreuzresistenz mit den anderen NNRTI

- **Hepatotoxizität** (N)
- allergische Komplikationen: Exanthem (N)
- ZNS: Schwindel, Alpträume, Schlafstörungen (E)
- **Wechselwirkungen via CYP3A4** (N, E)
- Teratogenität (E)

E=Efavirenz, N=Nevirapin

Integrase-Inhibitoren

Raltegravir (Isentress)

Das HI-Virus verfügt über das Enzym Integrase, das den Einbau des viralen Genoms in das Wirtsgenom katalysiert.

Für Patienten mit viralen Resistenzen gegen mindestens ein Medikament der Substanzklassen NRTI, NNRTI und PI(Protease-Inhib).

Dosis: 2x 400 mg/d;

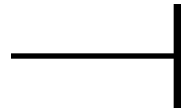
Wird sehr schnell in der Leber metabolisiert; HWZ ca. 9 h

**Relativ gut verträglich,
selten Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen.**

Weitere Substanzen: Dolutegravir (Tivicay)

Antiretrovirale **Proteaseinhibitoren (PI)**

Saquinavir (INVIRASE)
Indinavir (CRIXIVAN)
Ritonavir (NORVIR)
Nelfinavir (VIRACEPT)
Lopinavir (KALETRA)



HIV-1 Protease

[erforderlich zur Synthese von viralen **Strukturproteinen** und viralen **Enzymen** (RT, Protease)]

Indikation

Kombinationstherapie bei HIV-Infektion:

Die Behandlung einer HIV-Infektion im Rahmen einer HAART (highly active antiretroviral therapy) **umfasst meist die Einnahme von Ritonavir**

Anwendung

oral (gute BV)

Protease-Inhibitoren (PI): Neben-/Wechselwirkungen

Nausea

Diarrhoe

Thrombopenie

Hepato- und Nephrotoxizität

Fettstoffwechselstörungen

(**Lipodystrophie** [Büffelnacken], **Hyperlipidämie** → KHK!)

Wechselwirkungen via CYP3A4

Ritonavir: Die gleichzeitige Einnahme von Arzneistoffen, die über **CYP3A4/2D6** metabolisiert werden ist **kontraindiziert** (Plasmaspiegel von Ritonavir↑ +NW↑ ↑).

Extremer „Büffelnacken“ unter **Indinavir**

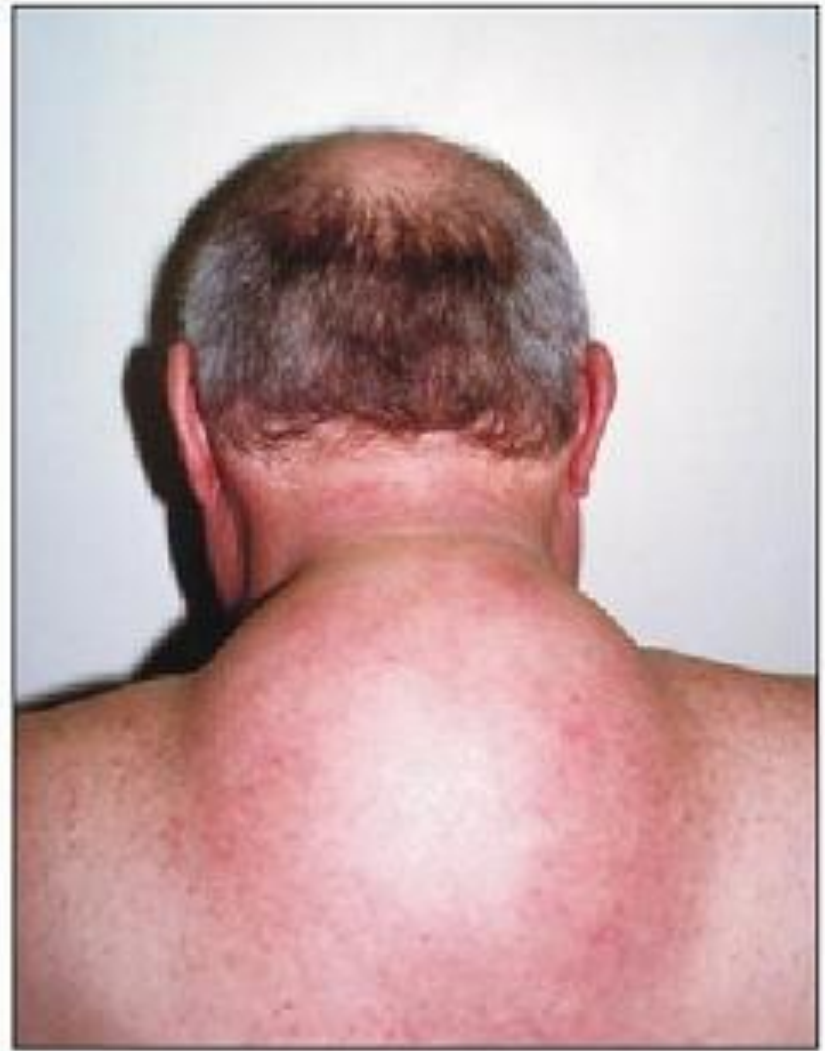


Figure 1) Left and right A 52-year-old human immunodeficiency virus (HIV)-1-infected man presented with a football-sized mass in the dorsal cervical area ("buffalo hump"). It had existed as a minor area of fullness for several years, but had dramatically increased in size over the preceding year, after the protease inhibitor indinavir was added to his antiviral regimen

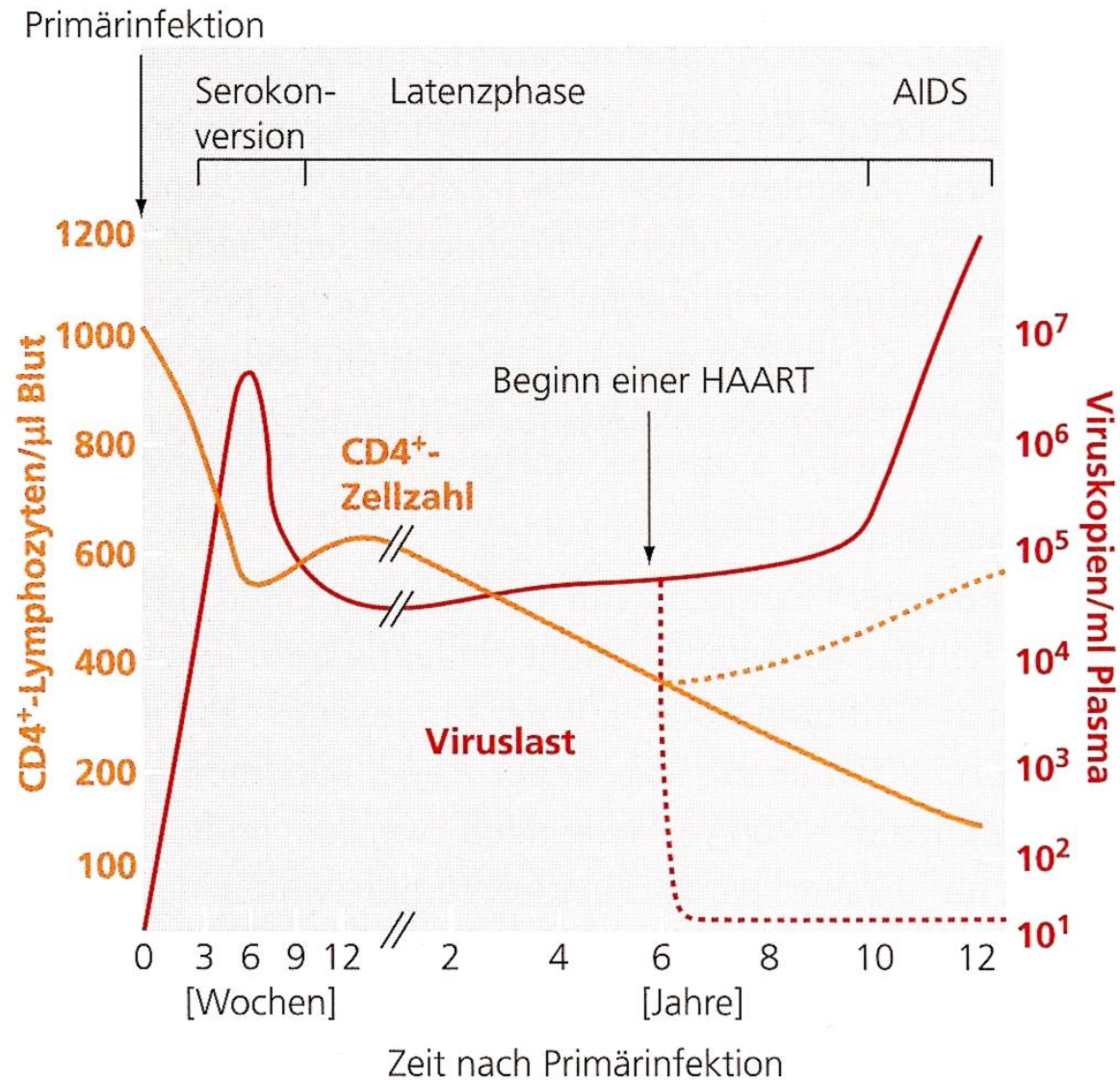
HAART=Highly active antiretroviral therapy; Kombinationstherapie aus **mindestens drei** verschiedenen antiretroviralen Arzneistoffen; **Häufig 2 NRTI plus NNRTI oder plus PI oder plus Integrase-Inhibitor**. Wirksamkeit wird durch Ritonavir („Boosterung“) gesteigert.

Tab. 2. Wirkstoffkombinationen, die für die Initialtherapie der HIV-1-Infektion empfohlen werden [11]

1. und 2. Wirkstoff	
Kombination zweier Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI)	
<ul style="list-style-type: none"> • Tenofovir plus Emtricitabin* oder • Lamivudin plus Abacavir** 	
plus	
3. Wirkstoff	
Nicht-nukleos(t)idischer RT-Inhibitor (NNRTI)	
<ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz oder Nevirapin 	
oder	
Protease-Inhibitor	
<ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir oder Darunavir oder Lopinavir oder Fosamprenavir (alternativ Saquinavir), jeweils geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir 	
oder	
Integrase-Inhibitor	
<ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir 	oder (neu) Bictegravir (z.B. im Präparat Bictarvy® [= plus Tenofovir plus Emtricitabin])

* bei Emtricitabin-Intoleranz kann Emtricitabin durch Lamivudin ersetzt werden; ** nur bei HLA-B*5701-negativen Patienten

Veränderungen der CD4⁺-Zellzahl und der Viruslast in verschiedenen Phasen der HIV-1-Infektion



HIV (AIDS): Präexpositionsprophylaxe (PrEP)

Präventionsmaßnahme, bei der sich HIV-negative Personen präventiv ein antiretrovirales HIV-Medikament zuführen, um sich vor einer möglichen HIV-Infektion zu schützen.

Meist **Emtricitabin plus Tenofovir (Truvada)** Kosten: 30 Tabletten Truvada 820 Euro
Andere: Tenofovir (Viread) und Maraviroc (Celsentri).

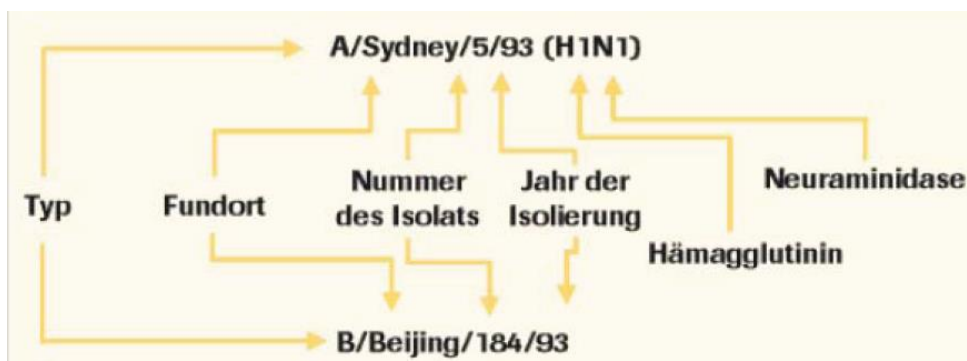
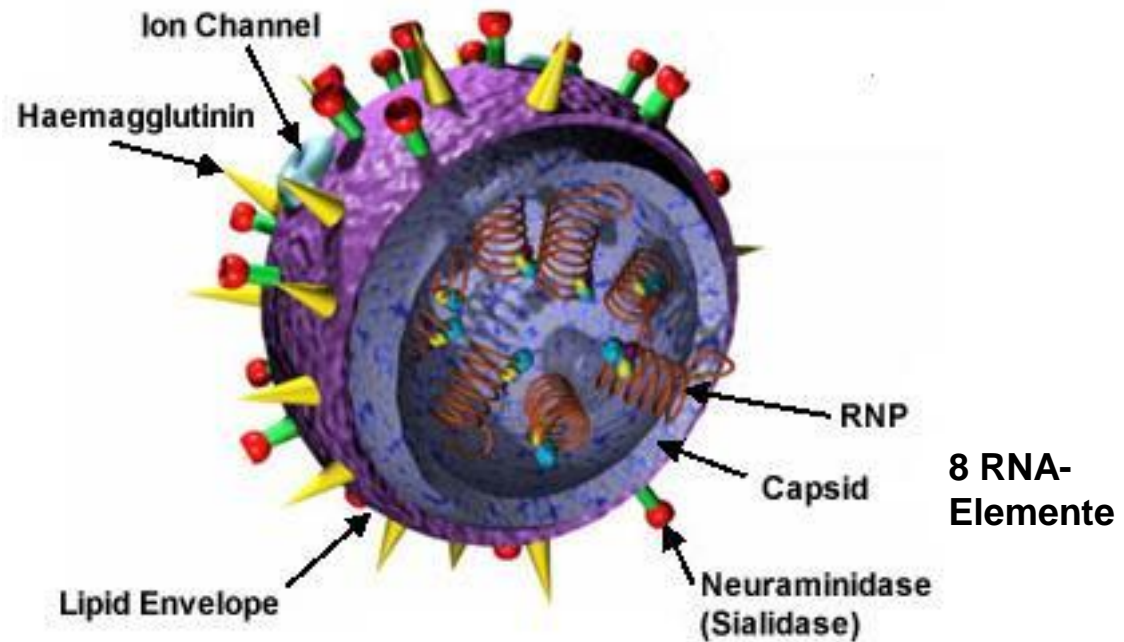
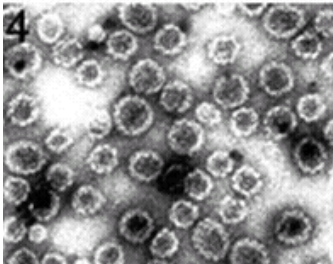
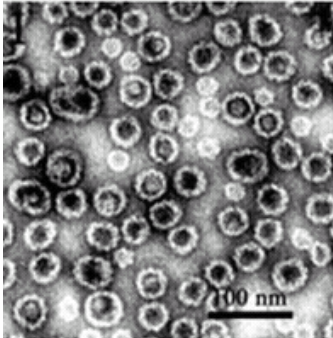
Truvada ist seit 09/16 in der EU zur Prophylaxe zugelassen (in USA bereits seit 2012)!
Wird NICHT von GKV übernommen (muss auf Privatrezept verschrieben werden).

Studien in Afrika und anderen Ländern: wird die tägliche Einnahme der Tablette eingehalten könnten bis zu 95 % der Infektionen verhindert werden.

Emtricitabin = Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI)

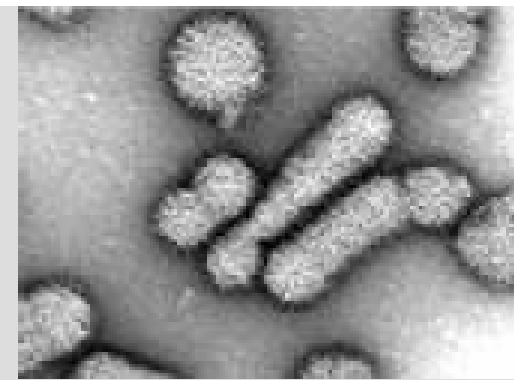
Tenofovir = nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NtRTI)

Influenzaviren



- 8 RNA-Segmente: „Bauplan“ für das Virus
- Matrix Kanalprotein (M1, M2): wichtig für den Freisetzungsvorgang der Virus-RNA in den Wirtszellkern
- Hämagglutinin: Anheftung an die Wirtszelle
- Neuraminidase: Freisetzen neugebildeter Viren aus der Zelle

Virus-Grippe (Influenza)



100 Millionstel- Millimeter

Schwere Atemwegsinfektion.

Erreger: hoch ansteckende *Influenza-Viren*.

Jedes Jahr im Winter lokale Grippe-Ausbrüche.

Dauer einer Grippe-Welle: 6 bis 8 Wochen.

Symptome:

Plötzlich hohes Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, akuter

Krankheitsbeginn,

Schüttelfrost, Muskel- und Kopfschmerzen,

trockener Reizhusten

Influenza-Verdacht bei Schwangeren?

Differenzialdiagnose Listeriose

Bei Schwangeren häufig schwerer Verlauf einer Influenza.

Daher wichtig: sind Fieber und/ oder Erkältungssymptomen wirklich nur einen grippalen Infekt oder eine echte Influenza oder ist Ursache eine Listeriose.

Listeriose kann schwere fetale Schäden verursachen.

Daher gilt bei Schwangeren mit unklarem Fieber zunächst immer der Verdacht auf eine **Listeriose**, bei der generell eine **Antibiose** eingeleitet wird.

(**Ampicillin plus Aminoglykosid**; eventuell Erythromycin, Cotrimoxazol oder Tetrazyklin).

Influenza-Schnelltest?

Influenza-Test auf Basis der Polymerasekettenreaktion (PCR)

- mäßig bis gute Sensitivität, aber **sehr spezifisch**.

Influenza-Therapie bei Schwangeren?

Möglichst rasch symptomatisch therapieren. Sind Fieber und/oder Erkältung bakteriell bedingt, sollten die Patientinnen zeitnah eine Antibiose erhalten.

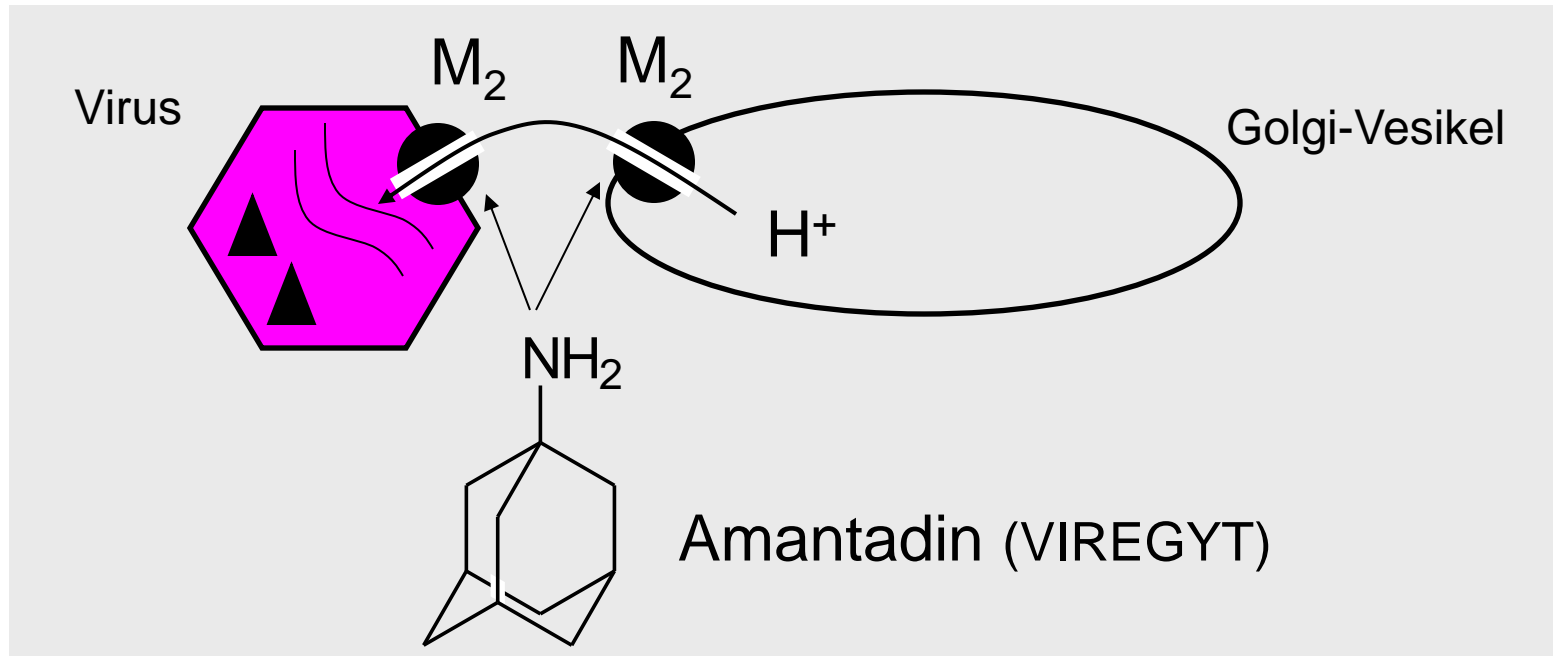
Angriffspunkte der Pharmakotherapie

Hemmung des Uncoatings, Hemmung der Freisetzung

Antivirale Medikamente					
Stoff	Wirkprinzip	Präparat, Eignung	Therapie (immer Einnahme innerhalb von 48 h nach Krankheitsbeginn!)	Prophylaxe	Einlagerung
Amantadin	M2-Membranprotein-hemmer	Schnelle Resistenzentwicklung, hohe Nebenwirkungsrate (20 %)	Ab 5 Jahren	Ab 5 Jahren	-
Rimantadin		Nicht nach AMG zugelassen	-	-	-
Zanamivir	Neuraminidasehemmer (hemmen die Loslösung neuer Viren von den Zellen)	Relenza Inhaler (in Einzelfällen Asthmaanfälle)	2 x 2 Hub tgl., 5 Tage, ab 12 Jahren	1 x 2 Hub tgl., ab 5 Jahre (beantragt)	Pulver zum Inhalieren
<u>Oseltamivir</u>		<u>Tamiflu</u> (20 % Übelkeit und Erbrechen)	2x1, 5 Tage, ab 1 Jahr (< 40 kg reduziert)	1x1, ab 13 Jahren	Tabletten und Pulver (zum Dosieren)

Amantadin

Angriffspunkt: Hemmung des Uncoatings



Indikation

Influenza (bsd. A₂)

Anwendung

oral (gute Resorption)

Risiken

Unruhe, Tremor, Sedierung,
Mundtrockenheit, Übelkeit/Erbrechen
(atropinähnliche Wirkungen)

Neuraminidase-Inhibitoren

Zanamivir (Relenza®)

Oral: minimale Resorption

Pulver zur Inhalation: lokal ausreichende Konzentrationen erreicht

Oseltamivir (Tamiflu®) (2002)

Prodrug: Wirkstoff: Oseltamircarboxylat

Oral verfügbar (Konzentration in der Lunge ausreichend)

gegen alle 9 bekannten Neuraminidase (N)-Subtypen der Influenza A-Viren sowie gegen die Neuraminidase des Influenza B-Virus wirksam.

Therapie und Prophylaxe (Senkung der Erkrankungshäufigkeit 92%)

Gute Verträglichkeit, gelegentlich (O): Übelkeit, Erbrechen

Herpesviren

(Herpes simplex, Varicella zoster, Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus)

Doppelsträngige DNA-Viren = dsDNA

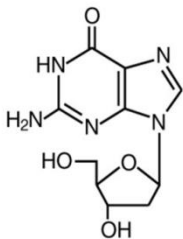


Impfung gegen Reaktivierung einer V. zoster Infektion (Gürtelrose):

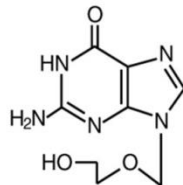
Varizella-Zoster-Virus-Glykoprotein-E-Antigen = SHINGRIX® (seit 08-2018):

2 Injektionen (i.m.) innerhalb von 2-6 Monaten

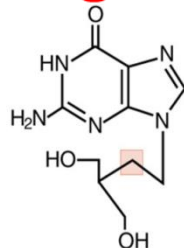
Angriffspunkt von Virustatika: Nucleinsäuresynthese
Nucleosid-Analoga (z.B. Aciclovir)



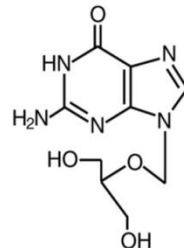
Desoxyguanosin
(physiologisches Nucleosid)



Aciclovir



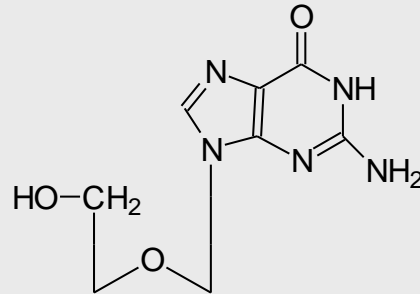
Penciclovir



Ganciclovir

Nucleosid-Analoga

Wirkstoff



Aciclovir
(ZOVIRAX)

Indikation

pathogene
Herpesviren

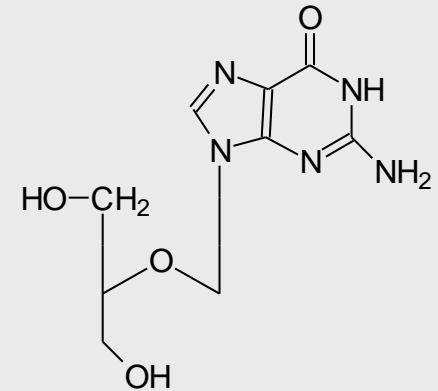
Anwendung

oral (BV nur 20%,
Valaciclovir besser)
intravenös
lokal

Risiken

Nierenschäden,
Exantheme

Prodrug:
Valaciclovir



Ganciclovir
(CYMEVEN)

Herpes-, Varicella-,
Epstein-Barr-,
Cytomegalie-Virus

nur intravenös
wg. geringer Resorption

Neutropenie (40%),
Thrombopenie (20%),
Fieber, Exantheme

Geringe
Spezifität

Foscarnet (Foscavir, Triapten)

Verbindung aus Phosphorsäure und Ameisensäure:

Interagiert mit Pyrophosphat-Bindungsstelle der DNA-Poymerase
Hemmt virale DNA-Polymerase und auch Reverse Transkriptase

Indikation

Cytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen
Aciclovir-resistente **Herpes-simplex**-Inf.

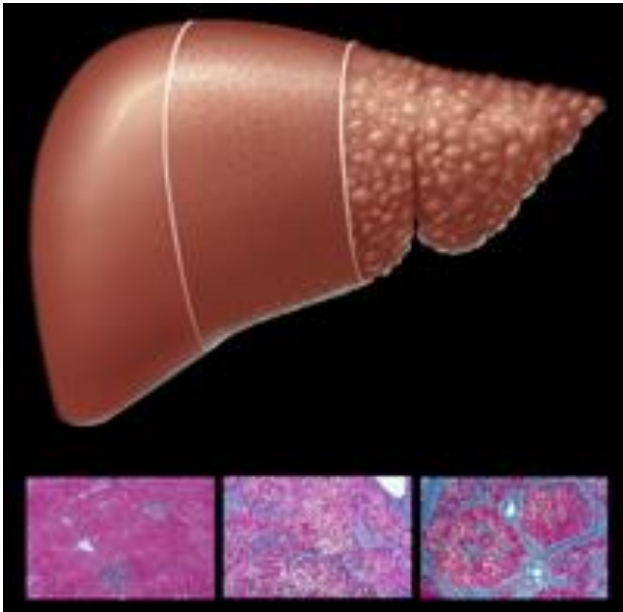
Anwendung

intravenös

Risiken toxisch!

Nierenschädigung,
Hypokalzämie,
Fieber,
häufig Kopfschmerzen

Hepatitis C Virus (HCV) Infektion



HCV 6 Genotypen; in Europa meist 1>3>2
70-80% chron. HCV-Hepatitis.
Hepatitis→Leberzirrhose →HCC

**Bis kürzlich gab es nur indirekt
antiviral wirkende Substanzen mit
folgenden Angriffspunkten:**

Nucleinsäuresynthese: Ribavirin

Zytokine: α -Interferone

(pegyliertes Interferon α , PEGIF α)

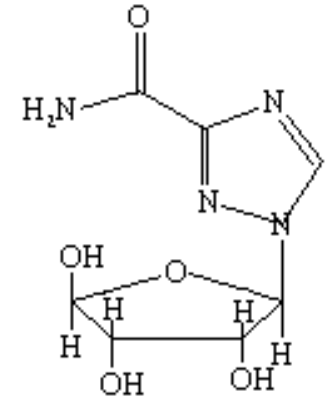
Standardtherapie (bis kürzlich):

Kombination Ribavirin (p.o.) mit PEGIF α (s.c.) für 24 – 48 Wochen

Ribavirin (Rebetol®)

Angriffspunkt Nucleinsäuresynthese

- Guanosinnucleosid-Analogon
- hemmt Synthese von Guanosin-monophosphat (Hemmung der zellulären Kinase)
- hemmt mRNA-Verkappung (Anheftung mod. Guanosin)
- Ribavirin allein ist ungenügend wirksam gegen HCV (daher Kombination mit PEGIF α)
- Oral: gut resorbiert
- NW: hämolytische Anämie, gastrointestinale NW



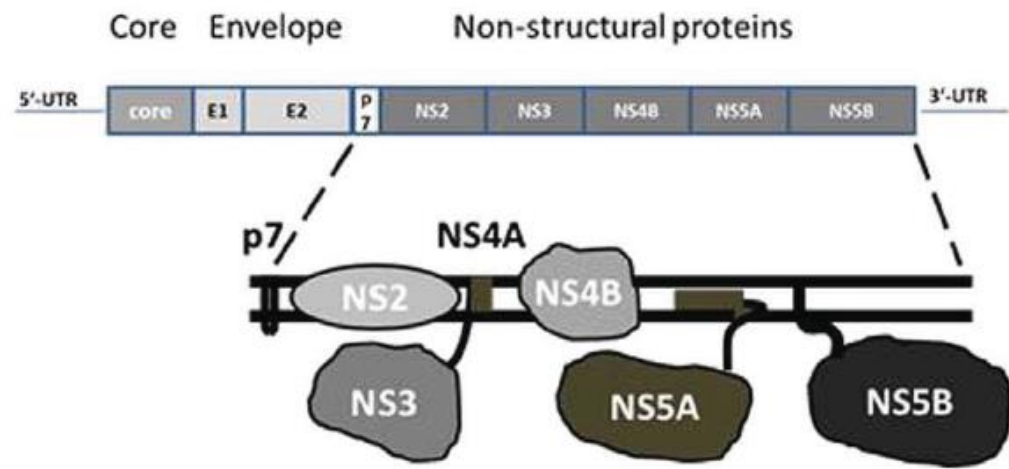
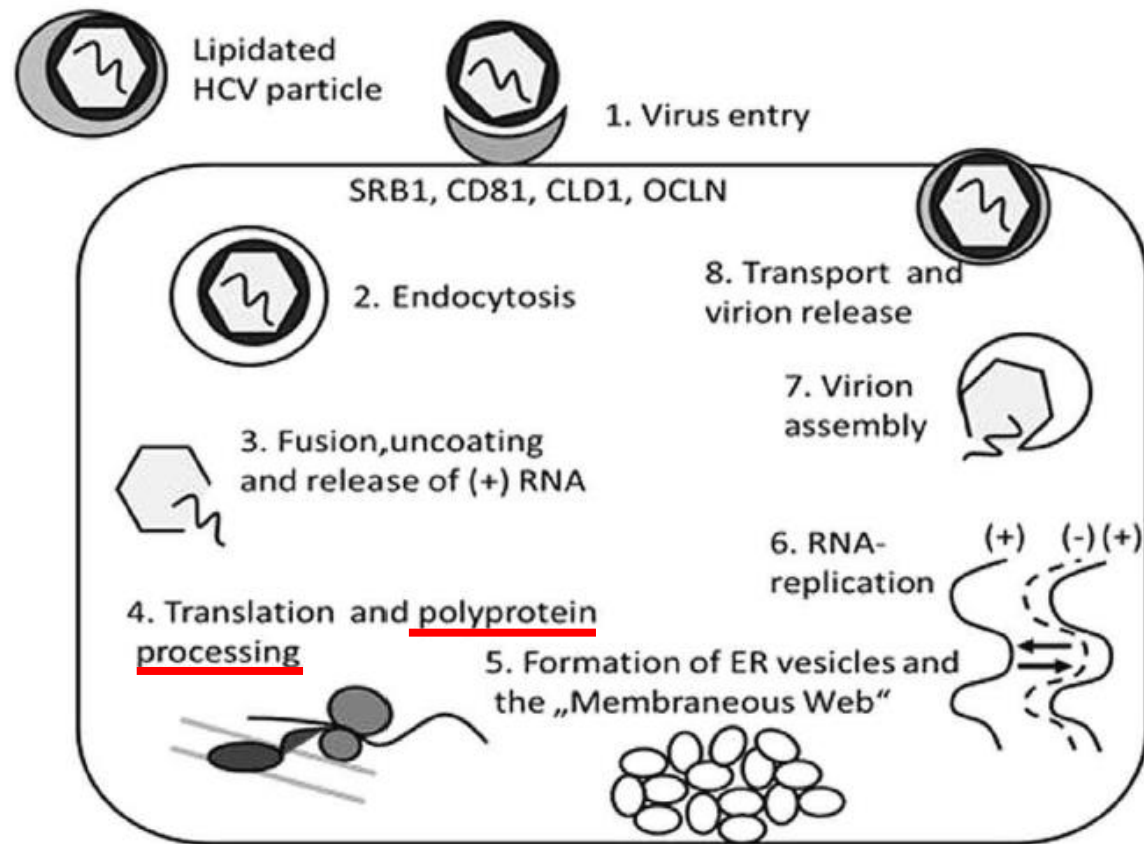
α -Interferone: PEGIF α 2a (Pegasys)

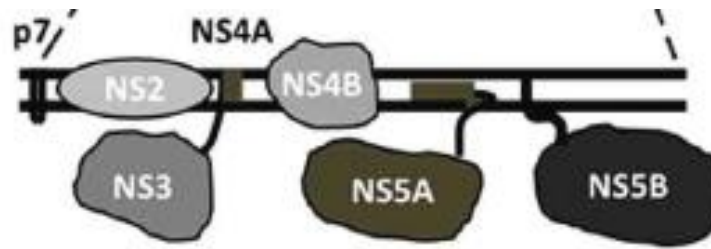
Angriffspunkt Zytokine \Rightarrow Zelluläre Virenabwehr

Wirkung: antiviral, antiproliferativ, immunmodulatorisch

- Verbessern Abwehrmechanismus der Wirtszelle
 - Virale Replikation wird reduziert
 - NW**: grippeähnliche Symptome (Fieber, Schüttelfrost), Leukopenie, Thrombopenie, Transaminasen \uparrow , **Depression**, Krampfanfälle
 - Kontraindik.**: dekompenzierte Leberinsuffizienz/-zirrhose, Autoimmunerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen
- Pegylierung verlängert HWZ und verlängert Dosisintervall (1x statt 3x pro Woche)

HCV-Vermehrung (in Hepatozyten)





Virale Nicht-Struktur-Proteine

NS3/4A Protease Inhibitors (-previr)

Telaprevir
Boceprevir
Simeprevir
Paritaprevir
Grazoprevir
Glecaprevir
Voxilaprevir
Faldaprevir
Asunaprevir
Vedroprevir
Sovaprevir
Deldeprevir

NS5A Complex ^{*} Inhibitors (-asvir)

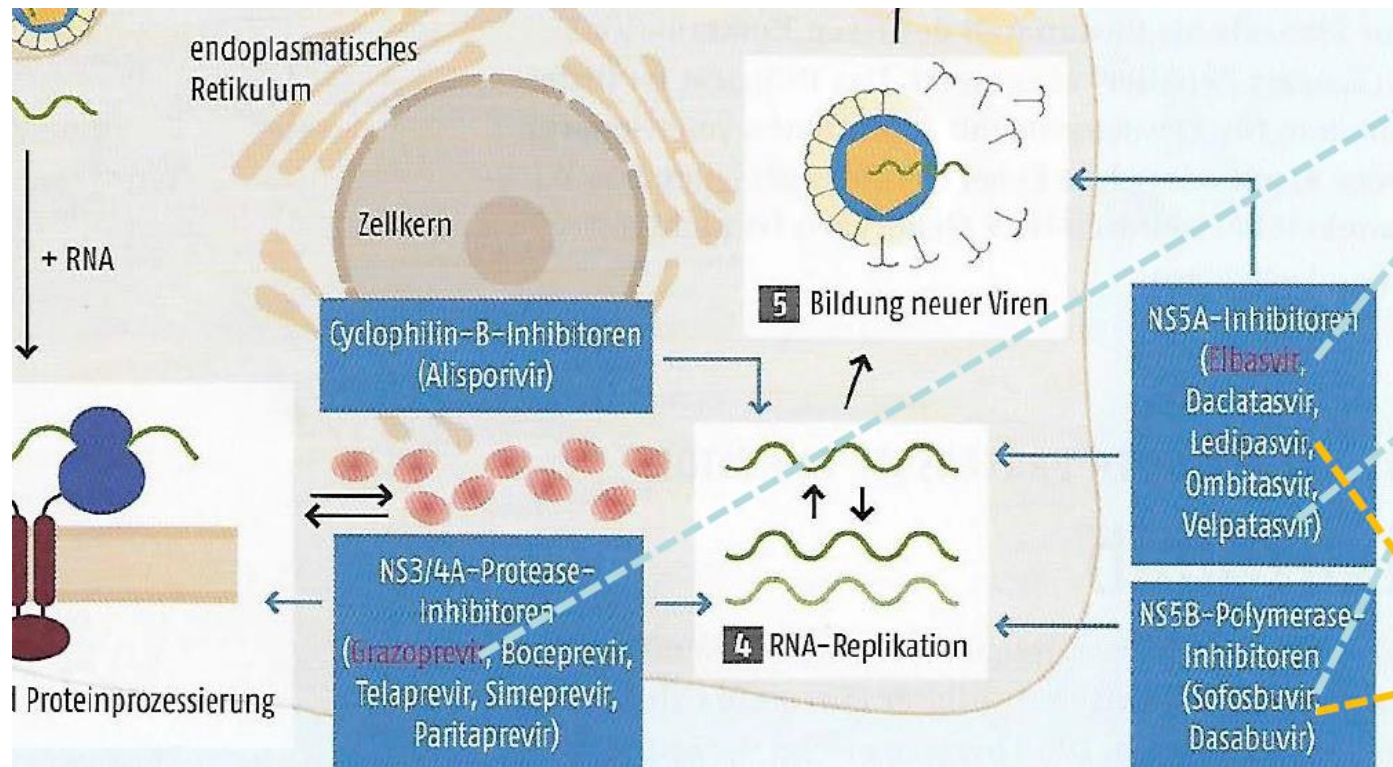
Daclatasvir
Ledipasvir
Ombitasvir
Paritaprevir
Velpatasvir
Elbasvir
Pibrentasvir
Ruzasvir
Odalasvir
Ravidasvir
Samatasvir

^{*} Transkriptions-Aktivator

RNA- NS5B Polymerase Inhibitors (-buvir)

Nucs	Non-Nucs
Sofosbuvir	Dasabuvir
Uprifosbuvir	Deleobuvir
	Beclabuvir
	Radalbuvir

Nucs=Nucleos(t)ide analogues



Zepatier® Tabl.
Genotyp 1, 4; 3-4
3 Mo a' 12.000 €;
seit 12-2016

Epclusa® Tabl.
Alle 6 Genotypen
3 Mo a' 22.000 €;
seit 08-2016

Harvoni® Tabl.
Genotyp 1;
3 Mo a' 20.000 €;
seit 2015

Virustatika gegen Hepatitis C

- 1) NS3/4A-**Protease**-Inhibitor: **Boceprevir** (Victrelis)
- 2) NS5B-**Polymerase**-Inhibitor: **Sofosbuvir** (Sovalda)
Einzelsubstanzen in Kombination (i.v.) mit Ribavirin + Peginterferon alfa 2a
- 3) NS5A (= Nicht-Strukturprotein **für RNA-Replikation**):
Inhibitor: **Daclatasvir** (Daklinza)

Seit 2015 hochwirksame orale **Fixkombinationen**:

HARVONI® = Ledipasvir (90 mg) + **Sofosbuvir** (400 mg)
= ausschließlich orales, Interferon-freies Therapieregime (3 Monate, 1x täglich): > 95% Heilung aller HCV Genotyp1-Patienten;
Kosten: 3 Monate = 60.000 € (20.000 €/Monat)

Seit 08/2016: **Epclusa®**

Fixkombination: Velpatasvir (100 mg) + **Sofosbuvir** (400mg)
Wirksam gegen **alle 6 HCV-Genotypen** (etwas schwächer bei Genotyp3)
Kosten: 3 Monate Therapie ca. 68.000 € (= 22.666 €/Monat)

Seit 12/2016: **Zepatier®: Grazoprevir** (NS3/4A-Protease-Inh.) + **Elbasvir** (NS5A-Inh.)
Genotyp 1+4; 3-4 Mo 36.000 bzw. 48.000 € (12.000 € /Monat)

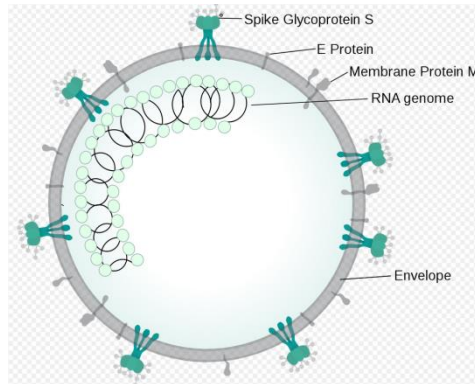
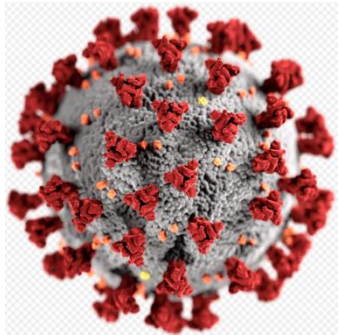
Kaum Nebenwirkungen! Bei Niereninsuffiz. statt Sofosbuvir: Glecaprevir/Pibrentasvir
Bei dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C) **keine Protease-Inhibitoren (sind kontraindiziert)**

Covid-19

Pneumonie ausgelöst durch das Virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; ein RNA-Virus)

Ursprungsort = Wuhan (China) Dez. 2019

Pandemie (vorwiegend über Aerosole)



In Deutschland: Ca. 200000 Infizierte, ca. 9000 Tote (RKI 3.7.20)
Weltweit: Ca. 11.000000 Infizierte, ca. 520000 Tote (WHO 3.7.20)

Noch kein Impfstoff (mehrere in Testphase)!

Zur Zeit nur 2 Wirkstoffe mit positivem

Effekt bei schwerem Verlauf von Covid-19:

1. Dexamethason (RECOVERY-Studie)

(Reduktion Sterberate: + Dexa=35% ohne=20%)

2. Remdesivir: 4 Tage Verkürzung d. Genesungszeit
(von US-Firma GILEAD ursprünglich gegen Ebola entwickelt)

